

200904023A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

免疫アレルギー疾患の予防・治療法の開発及び確立に関する臨床研究：  
関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 中 寿

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 構成員名簿	3
II. 総括研究報告	
研究班の概要	
山中 寿	7
生命予後からみた関節リウマチの至適医療に関する研究	
山中 寿	11
III. 分担研究報告	
1. インフリキシマブによる機能的寛解誘導と関連要因の解析に関する研究	
竹内 勤	21
2. 関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する臨床研究 ～メタボリック症候群の併発と治療効果との関連性から～	
田中 良哉	26
3. 継続率から見た生物学的製剤の使用状況について －多施設生物学的製剤治療研究グループ (Tsurumai Biologics Communication; TBC) 登録症例から－	
石黒 直樹	30
4. TNF 阻害薬に対する抗体が関節リウマチの臨床効果に及ぼす影響	
簗田 清次	34
5. 関節リウマチにおける栄養障害の成因および生活の質 (QOL) に 及ぼす影響に関する研究	
福田 亙	38
6. IORRA コホートをを用いた関節リウマチ患者の直接費用推計に関する研究	
津谷 喜一郎	42
7. 生物学的製剤時代における関節外科手術に関する研究	
桃原 茂樹	46
8. 関節リウマチの自然歴に関する研究 －IORRA コホートからの解析－	
中島 亜矢子	50
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
V. 合同班会議プログラム	69

# I. 構 成 員 名 簿

平成 20 年度  
 厚生労働科学研究費補助金  
 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業  
 免疫アレルギー疾患の予防・治療法の開発及び確立に関する臨床研究：  
 関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する研究

### 構成員名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	山中 寿	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 膠原病リウマチ内科	教授
研究分担者	竹内 勤	慶應義塾大学 医学部 リウマチ内科	教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座	教授
	石黒 直樹	名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科	教授
	簗田 清次	自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門	教授
	福田 亙	京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ科	部長
	津谷 喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学	特任教授
	桃原 茂樹	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 整形外科	教授
	中島 亜矢子	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 膠原病リウマチ内科	講師
研究協力者	竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学 臨床統計部門・医薬開発学	教授

## Ⅱ. 總 括 研 究 報 告

平成21年度厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)  
免疫アレルギー疾患の予防・治療法の開発及び確立に関する臨床研究:  
関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する臨床研究(20250701)

研究代表者 山中 寿

## 研究班の概要

### 1. 研究の背景

関節リウマチ(RA)は数多いリウマチ性疾患の中で過去10年間に最も治療学が進歩した疾患である。患者数も多く、QOL(Quality of Life)に対する影響も大きいことを考慮すると、社会的にも重要度の高い疾患であり、この治療学の進歩は国民医療にとっても大きな意義があると評価できる。

実際、治療手段の開発と治療戦略の進歩によりRA患者の臨床症状はかなり改善し、関節破壊の防止がかなり期待できる状況になった。メトトレキサートをはじめとする抗リウマチ薬やインフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブの4種の生物学的製剤の有効な投与がこの改善に寄与したことは確実である。

しかしながら真のアウトカムである生命予後についての理解は十分ではない。生物学的製剤には感染症誘発をはじめとする安全性の観点からの懸念もある。生物学的製剤の投与が患者の生命予後に及ぼす影響について、諸外国では精力的に研究が開始されているが、日本においては報告も皆無である。我が国では生物学的製剤の導入時に全例登録による6か月間の安全性調査が実施されてきたが、RAが完成疾患であることを考慮すれば、本当に検証すべきものは長期の生命予後である。特にRA患者の死因は諸外国と日本で異なることが知られており、海外データだけでは日本の安全な医療は保障できない。

新規治療薬が患者の臨床症状を改善し、人生に光を与えることは論を待たないが、有害事象の影響もまた慎重に考慮せねばならない。したがって、生命予後から治療を評価することはきわめて重要である。

このような背景を鑑み、平成20年度に新たな研究班を立ち上げた。

### 2. 研究の目的

本研究では、生命予後という究極のアウトカムを指標とした場合、どのような治療方針が指摘医療となりうるかを検証し、提言することを目的とする。

具体的には、全体研究として、多施設共同研究により作成する新たな生物学的製剤投与例のコホートにおける死亡率と、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで2000年から実施してRA患者を対象としたコホート研究IORRAにおける死亡率を比較し、生物学的製剤の投与がRA患者の生命予後を改善するか否かを検証する。さらに、何らかの差異がみられればそのリスクとなる要因を抽出する。

個別研究としては、RA患者の長期予後に関する研究を行う。この中には死亡率のみを扱うのではなく、死亡率に大きな影響を有すると考えられる要因についても幅広く検討することとした。

本研究は、薬剤安全性の観点からも重要な研究であり、厚生労働行政にも大きく貢献すると考えるものである。

### 3. 研究方法の概要

#### 1) 全体研究

多施設共同研究により作成する新たな生物学的製剤投与例のコホートを対象とし、患者の生命予後に関する長期試験を実施する。

具体的には、各コホートでRA患者を対象として、1)通院状況調査、2)通院が確認されない例に対して郵送、電話などによる調査を行う。さらに各施設において、RA患者の生命予後に関連する諸因子に関する研究を行う。本研究は、個人情報やプライバシーの保護に十分配慮し、各種ガイドラインを遵守する。

#### 2) 個別研究

(ア) IORRAコホートにおける予後調査(山中、中島、桃原)

(イ) RAの疾病負担 (disease burden)と生物学的製剤の薬剤経済学的意義を計量する際、生命予後とともに重要なQOL (Quality of Life) の評価を行うために、効用値評価のスケールとしてEuro-QOL 5D (EQ-5D) が果たす意義を解析し、モデルを用いた予備的解析を行う(津谷)。

(ウ) RA患者の生命予後にも影響を及ぼす関節手術に関する検討を行う(石黒、桃原)。石黒は関節軟骨評価と生物学的製剤の影響を、桃原は関節手術をアウトカム指標とした解析を中心に実施する。

(エ) RA患者の診断手段であり、また予後予測マーカーでもある抗CCP抗体が生物学的製剤投与により変動するか否かを生命予後に関する代替指標としての可能性を検討する(簗田)。

(オ) RA患者におけるメタボリックシンドロームの合併が生命予後に及ぼす影響を、特にアディポサイトカインの動態から検討する(田中)。

(カ) 消耗性疾患であるRA患者の生命予後に大きく影響すると考えられる栄養状態に関する基礎的研究を行う(福田)。

(キ) 生命予後と並んでRA患者の重要な予後因子であるQOLを、機能障害の進行防止やHAQ寛解という視点から検討する(竹内)。

#### 4. 昨年度(平成20年度、3年計画の1年目)の業績

初年度では、生物学的製剤投与例の生命予後を検討する際の対照となるIORRAコホートにおいてRA患者の生命予後の検討を行った。IORRA登録者でRA発症が16歳以上の7,926例において、平均観察期間4.8年で検討をおこなった。IORRA登録時年齢56.3+/-13.1歳、RA発症年齢47.8+/-13.8歳、平均疾患活動性DAS28 0.79+/-0.74、IORRA登録時ステロイド使用46.0%、MTX使用34.2%、生物学的製剤使用は0.3%であった。35,443.0人年で289例の死亡があり、SIRは1.46~1.90と推定された。死因は、悪性新生物、肺炎・間質性肺炎、心血管障害、脳血管障害、の順であった。死亡にかかわるリスクは、高齢、男性、身体機能障害度高度、リウマトイド因子陽性であった。このデータは多施設研究を推進するうえでの重要な基礎データであり、最終年度には多施設で得られた生物学的製剤投与例の生命予後と比較することになる。次いで、多施設共同研究により生物学的製剤投与例の追跡調査を行うシステムを構築し、各施設における倫理審査委員会に申請した。加えて、生命予後に関連する因子の検討も行った。生命予後の医療経済学的評価に必要なQOL指標であるEQ-5Dの評価を行い、RA患者のQOL指標として有用であることを示した。その他、人工関節手術と生命予後、生命予後を予測するバイオマーカー、特にアディポネクチンをはじめとする脂質関連因子や栄養状態に関する研究を行った。

#### 5. 今年度(平成21年度、3年計画の2年目)の業績

今年度は、多施設研究の登録を継続し、進行させた。全国の6施設とその関連病院にて倫理委員会の承認を受け、生物学的製剤を投与したRA患者1,948名の登録を完了した。女性が83.3%、年齢55.8+/-13.5歳、罹病期間10.0+/-9.7歳、平均疾患活動性DAS28 5.8+/-1.3、IORRA登録時ステロイド使用62.8%、MTX使用79.9%、生物学的製剤の内訳はインフリキシマブ789例、エタネルセプト574例、アダリムマブ124例、トシリズマブ114例などであった。使用は0.3%であった。これらの登録症例の予後調査を次年度に実施し、IORRA集団との死亡率の比較を行うことになる。

個別研究では、以下の事実を明らかにすることができた。

- ・竹内勤らは、長期予後を改善することが期待される TNF 阻害製剤インフリキシマブによって機能的寛解がどの程度達成されるか、また、それと関連する要因は何かを検討し、インフリキシマブによる臨床的効果、MTX 用量、MMP-3 レベルと並んでインフリキシマブ投与前の関節破壊進行度が関連している事が明らかにした。
- ・田中良哉らは、心・脳血管障害は生命予後に大きな影響を及ぼすRAにおいて、インスリン抵抗性がどのように関与するか、そして生物学的製剤の及ぼす影響を検討した。その結果、TNF や IL-6 を標的とした生物学的製剤は、血清高分子量アディポネクチン値を増加させ、滑膜炎とは異なる機序を介した動脈硬化進展阻止が期待される結果が得られた。
- ・石黒直樹らは、関連病院を中心に立ち上げた多施設生物学的製剤研究を用い、長期予後を検討した。その結果、第一剤目の生物学的製剤の継続率は、欧米と同程度と考えられたこと、有害事象などによる中止例は、使用経験に伴い減少する傾向が明らかであったことなどが示された。
- ・簗田清次らは、生物学的製剤であるインフリキシマブおよびエタネルセプトの血中濃度及び抗体を検討し、治療効果や安全性との関連を検討した。その結果、IFX では、HACA の出現による IFX 血中濃度低下が治療効果の減弱につながることで、ETN では、RA の活動性が非常に高いこと、或いは TNF- $\alpha$  以外の要因が ETN の治療効果に影響を及ぼしている可能性が示唆された。
- ・福田互らは、RA患者の栄養障害が長期予後に及ぼす影響を検討し、BMI や筋蛋白量の減少は関節リウマチの活動性よりも罹病期間との関連が強く、その発症には炎症の持続が重要であることを明らかにした。
- ・津谷喜一郎らは、IORRA コホートをを用いた調査から RA の疾病負担 (burden of disease) を推計し、RA 患者の直接医療費は、患者の立場で年間 25.7 万円から 67.0 万円、社会の立場では年間 132.9 万円から 289.6 万円となったこと、このコストは QOL の低下や病態悪化にともない増大したことを明らかにした。
- ・桃原茂樹らは、RA患者の遺伝情報が疾患重症度や長期予後に及ぼす影響を検討し、オーダーメイド医療への展望を模索した。
- ・中島重矢子らは、IORRA コホートにおける RA 患者の自然歴の経年的変化を検討し、2000 年頃発症例と 2006 年頃の発症例を比較すると、治療手段の変化に伴い疾患活動性の改善が認められたことを明らかにした。

#### 4. 次年度(平成22年度、3年計画の3年目)に向けて

3年計画の最終年度である平成22年度では、多施設共同研究における症例数を増加させるとともに、全登録症例の予後調査を実施する。そして死亡例を集積して粗死亡率を計算し、IORRAコホートにおける死亡率と比較することにより標準化死亡比(Standardized Mortality Ratio = SMR)を算出する。さらにSMRに影響を与える要因を抽出し、RA患者の死亡をアウトカムとした場合に何が



至適な治療であるかを提言することを目的とする。さらに、患者予後に大きな影響を及ぼすことが考えられる諸因子に関する臨床研究も継続的に実施する。前例のない研究であり、予後調査には数々の困難も予想されるが、重要な研究であることを鑑みて実施したい。

RA治療の目的は症状の改善から進行の防止へ、そして生命予後の改善へと進化してきた。この研究は、この最終段階に関するものである。現在までに、欧米で生物学的製剤投与が重症RA患者の生命予後を改善するとの報告が散見されるが、我が国において安全性を含めた生命予後の調査としては初めての企画であり、現在実施されている積極的なRAの薬物療法が全般的な生命予後を改善させるかどうかという重要なClinical Questionに対する回答が得られる可能性が高い。さらに、薬剤安全性、薬剤経済学、長期予後としての生活の質や就労状況などの視点からの検討も加えることにより、国民の医療福祉のみならず厚生労働行政にも貢献しうる成果が期待される。このような疾患コホート研究は我が国では十分な検討がなされておらず、他の疾患における同様の研究のプロトタイプとしての意義も高いと考える。

## 生命予後からみた関節リウマチの至適医療に関する研究

研究代表者 山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授  
研究分担者 中島亜矢子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)は生命予後の悪い疾患である。近年導入された生物学的製剤は、RA の疾患活動性を劇的に改善させるのみならず、生命予後をも改善させる可能性が指摘され、期待されている。しかし、生物学的製剤は感染症などの副作用の増させる可能性が高く、生命予後に関する影響について疫学的に詳細に検討する必要がある。本研究では生物学的製剤を導入された日本人 RA 患者の最終アウトカムである生命予後が改善されるかどうかを疫学的に検討し、RA 患者にとっての至適医療を提言することを目的とする。初年度である平成20年度は対照群である東京女子医科大学のデータを検討するとともに、生物学的製剤投与例の長期予後を多施設共同研究において追跡調査するシステムを構築した。2年目である本年度は全国の6施設とその関連病院にて倫理委員会の承認を受け、生物学的製剤を投与したRA患者 1,948名の登録を完了した。女性が83.3%、年齢55.8+/-13.5歳、罹病期間10.0+/-9.7歳、平均疾患活動性DAS28 5.8+/-1.3、IORRA登録時ステロイド使用62.8%、MTX使用79.9%、生物学的製剤の内訳はインフリキシマブ789例、エタネルセプト574例、アダリムマブ124例、トシリズマブ114例などであった。これらの登録症例の予後調査を次年度に実施し、IORRA集団との死亡率の比較を行うことになる。

### 研究分担者

竹内 勤 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科 教授  
田中 良哉 産業医科大学医学部 第一内科学講座 教授  
石黒 直樹 名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科 教授  
簗田 清次 自治医科大学 内科学講座 アレルギー膠原病学部門 教授  
福田 互 京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ科 部長  
津谷 喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任教授  
桃原 茂樹 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 整形外科 教授  
中島 亜矢子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 膠原病リウマチ内科 講師

研究協力者  
竹内 正弘 北里大学薬学部臨床医学 臨床統計部門・医薬開発学 教授

### A.研究目的

関節リウマチ(RA)は、過去10年間で治療学が最も進歩した疾患のひとつである。しかしながら慢性疾患であるRAは関節予後のみならず、生命予後も悪い疾患である。2003年以降、日本にも導入された生物学的製剤はその強力な炎症抑

制効果により疾患活動性を抑制し、関節破壊の進行を抑制することが明らかとなったことに加え、欧米ではRA患者の死因として頻度の高い虚血性心疾患の発症を抑制し、その結果生命予後を改善させる可能性が検討されつつある。しかしながら、日本人の死因は欧米人とは大きく異なる。

もちろんRA患者の死因も欧米のそれと異なる。特にわが国では間質性肺炎やニューモシスティス肺炎、アミロイドーシスなどが多く、逆に心筋梗塞や脳血管障害は少ない。これらの疾患の各々の発症に生物学的製剤が与える影響はいまだ明らかではなく、日本人RAの生命予後に及ぼす影響も不明である。

本研究では、多施設共同研究により生物学的製剤を投与された患者の追跡調査の構築を試み、対照群である東京女子医大IORRAの研究成果と比較することにより、生物学的製剤の導入が最終アウトカムである日本人RAの生命予後に与える影響を検討し、RAにおける至適医療を提言することを目的とする。

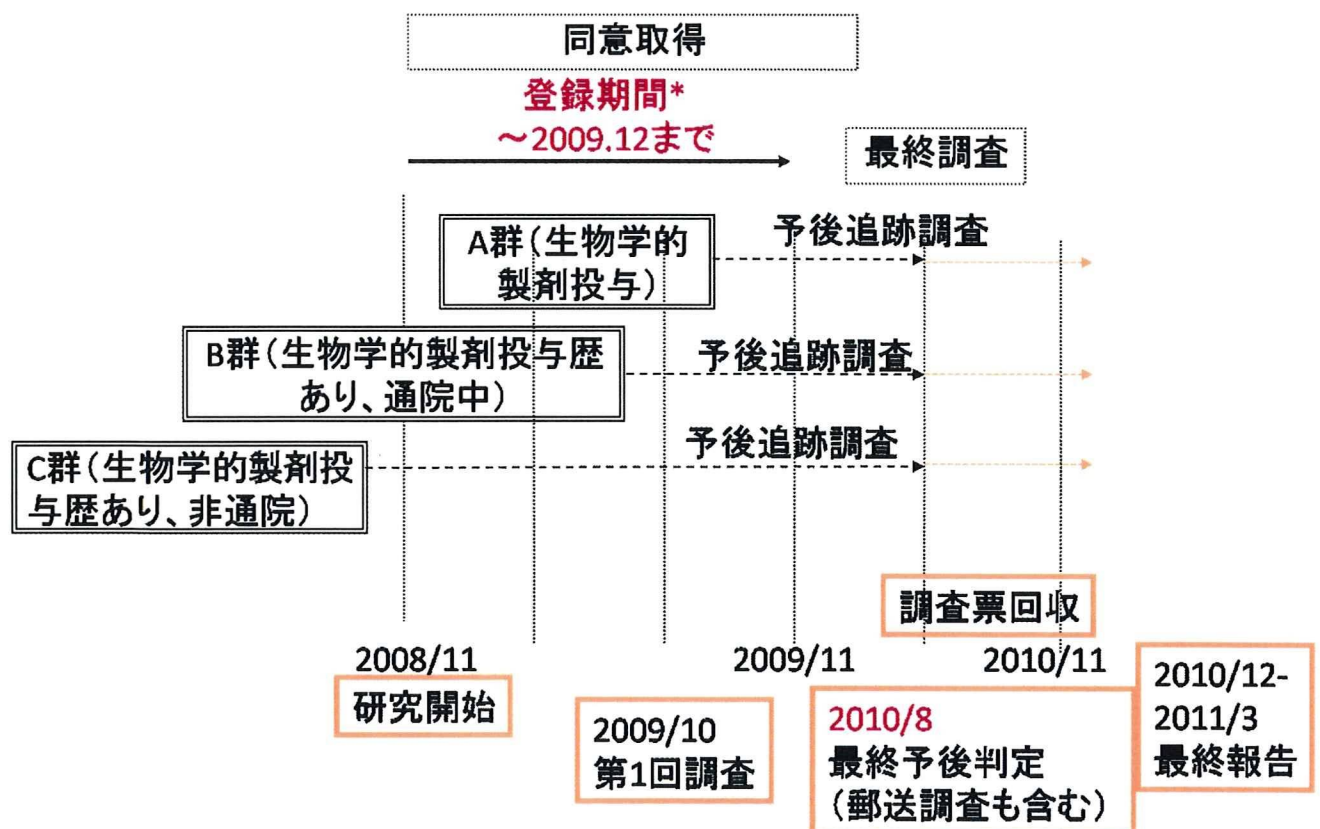
## B.研究方法

本研究参加施設(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、埼玉医科大学医療センター、産業医科大学、自治医科大学、名古屋大学、京都第一赤十字病院)とその関連医療

施設において、生物学的製剤を開始したRA患者全例を対象とし、生命予後、生命予後に関与する因子などを検討する。死亡はRA治療機関と異なる診療機関、医療施設外で生じる可能性も高いため、対象患者にはあらかじめ当該施設に通院しなくなった場合に郵送で生物学的製剤の継続の有無、新たな合併症の有無、安否等を問う調査をおこなうことに同意を取る。同意が得られた患者で6か月以上通院のない場合は郵送調査をおこなうこととした。

多施設研究のフローチャートを図1に示す。3年目となる平成22年度には長期予後の指標である生物学的製剤使用RA患者の標準化死亡比(standardized mortality ratio, SMR)を算出、死因の検討、死亡に関する危険因子をcox hazard modelで解析し、これらを一般日本人や東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターでおこなっているRA患者コホート(IORRA; Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis コホート)のRA患者と比較検討する。

図1:研究のフローチャート



(倫理面への配慮)

本研究の実施に際しては、各医療機関の倫理審査委員会の承認を得たうえで実施中である。ただし本研究は観察研究であり、日常診療の範囲内でおこなわれるため、患者に診療上の不利益はない。また、データ収集は各施設で匿名化したのちにおこなわれるため、解析結果において個人が特定されることはない。

C. 研究結果

全国の6施設とその関連病院にて倫理委員会の承認を受け、生物学的製剤を投与したRA患者1,948名の登録を完了した。女性が83.3%、年齢55.8+/-13.5歳、罹病期間10.0+/-9.7歳、平均疾患活動性DAS28 5.8+/-1.3、IORRA登録時ステロイド使用62.8%、MTX使用79.9%、生物学的製剤の内訳はインフリキシマブ789例、エタネルセプト574例、アダリムマブ124例、トシリズマブ114例などであった。使用は0.3%であった。これらの登録症例の予後調査を次年度に実施し、IORRA集団との死亡率の比較を行うことになる。IORRA集団と比較した患者背景を表1に示す。

表1: 対象集団の比較

	対象症例 n=1, 802	IORRA n=7, 926
女性率 (%)	83. 3	81. 9
平均年齢 (歳)	55. 8 ± 13. 5	56. 3 ± 13. 1
RA 罹病期間 (年)	10. 0 ± 9. 7	8. 5 ± 8. 3
BMI (kg/m/m)	21. 5 ± 3. 4	21. 4 ± 3. 0
RF (IU/ml)	231. 7 ± 405. 9	143. 5 ± 258. 8
平均 DAS28	5. 8 ± 1. 3	4. 0 ± 1. 3
平均 DAS28-CRP	5. 2 ± 1. 2	
平均 J-HAQ	1. 26 ± 0. 82	0. 73 ± 0. 74
ステロイド使用%	62. 8	46. 0
平均 PSL 量 (mg)	5. 4 ± 2. 5	5. 0 ± 4. 9
MTX 使用 (%)	79. 9	34. 2
平均 MTX 量 (mg 週)	8. 2 ± 2. 5	5. 6 ± 2. 6

本年度では、生物学的製剤投与例を、多施設共同研究において追跡調査をおこなうシステムを構築した。各施設において生物学的製剤を既に投与した患者リストを作成し、現時点での生存確認をおこなうとともに、今後は新たな投与患者には前向き調査をおこなうことになる。対照となる

IORRA コホートにおいても非通院となった症例に対し郵送で生存確認作業を実施しており、その平均返信率は63.7%である。家族からの返信で死亡が判明したのは返信中平均1.7%で、死亡が判明した症例の約60%を占めた。

本研究に関しては、現在データ収集を開始したところであり、具体的な結果についてはまだ示すことはできない。

D. 考察

今 RA 患者の生命予後については欧米を中心に置かず多くの報告があるが、我が国のものはわずかに箱田らの被爆者集団コホートの解析による報告と、今回の研究班の業績である中島らのIORRA 集団の解析の二つのみである。

表 2: RA 患者の生命予後に関する報告

著者	掲載	n	SMR	国
Duthie et al	1964	307	2. 14	英国
Linos et al	1980	521	1. 16	米国
Prior et al	1984	448	3. 00	英国
Mutru et al	1985	1000	1. 73	フィンランド
Jacobsson et al	1993	2979	1. 28	米国
Wolfe et al	1994	3501	2. 26	米国カナダ
Pincus et al	1994	75	1. 62	米国
Symmons et al	1998	448	2. 70	英国
Gabriel et al	1999	450	1. 38	英国
Bjornadal et al	2002	46917	2. 03	スウェーデン
Gabriel et al	2003	609	1. 27	米国
Pincus et al	2004	1378	1. 60	米国
Goodson et al	2005	1010	M1. 45/F1. 84	英国
Book et al	2005	152	1. 56	スウェーデン
Hakoda et al	2005	83	1. 60	日本
Young et al	2007	1429	1. 27	英国
Jacobsson et al	2007	1, 430	1. 38-1. 56	スウェーデン
Nakajima et al	2009	7, 926	1. 46-1. 90	日本

今回、生物学的製剤を投与された RA 患者の生命予後を検討するため、多施設共同研究として、生物学的製剤を投与されたすべての RA 患者を登録し追跡調査をおこなうシステムを構築した。死亡はしばしば RA 診療機関と異なる医療機関やときに医療機関外で生じ、その情報は RA 診療機関にもたらされない。生物学的製剤が RA の生命予後に及ぼす影響を確実にみるためには、通常の来院患者のみをみているだけでは不可能である。日本では、他の医療機関の診療録や保険

病名の閲覧、死亡小票へのアクセスは現実には許可されておらず、完全な追跡調査は不可能である。IORRA 調査では、ご遺族の調査への協力により死亡数や死亡原因のデータが大きく変わることが示され、郵送追跡調査の有用性が示唆されている。本研究ではあらかじめ予後追跡調査への同意を得ているため、より確実な RA 患者の生命予後が把握できる可能性があると考えられた。

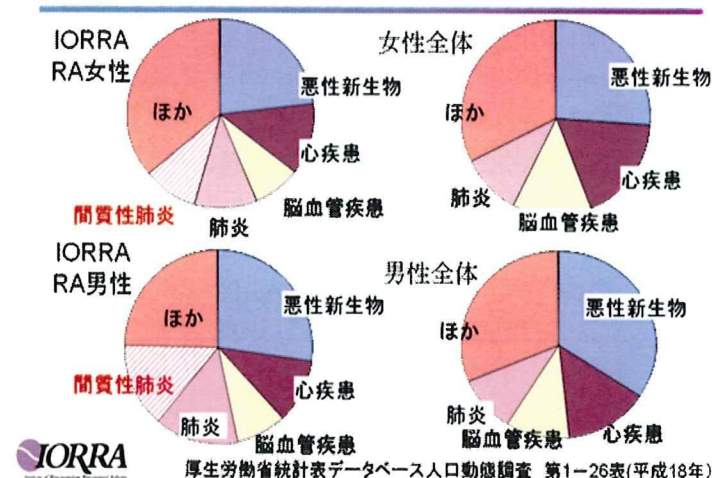
RA 治療における生物学的製剤の有用性についての短期的な検討はかなりエビデンスが蓄積されてきたが、長期的な検討はまだ十分とは言えず、最も重要なアウトカムである死亡については世界的に見えても体系的な検討が始まったところであると言っていい。生物学的製剤が合併病態に及ぼすこれまでの報告と、理論的な作用機序を考えると、虚血性心疾患、アミロイドーシスなどの発症を予防することが予測され、これらによる死亡は減少する可能性が高い。また生物学的製剤の投与により関節炎が十分に制御できれば非ステロイド抗炎症薬 (NSAID) の服用機会が減少し、NSAIDs 潰瘍をはじめとする消化管リスクが軽減して、消化管出血などによる重大な合併症は減少する可能性が高い。しかしながら、生物学的製剤の投与により感染のリスクが増大することは確実と思われる。現在までの日本の市販後調査においても肺炎をはじめとする感染症の発症が目立っており、生物学的製剤の非投与者と比して明らかに頻度は高いと思われる。生物学的製剤が悪性新生物、特に RA 患者に頻度の高い悪性リンパ腫の発症を増加させるのか減少させるのかについては意見が分かれていて結論が出ていない。さらに日本人 RA 患者に多い間質性肺炎やニューモシスティス肺炎が生物学的製剤により増加するのか減少するのかは明らかではない。

さらに考慮すべき点は民族による死因の違いである。日本人は欧米人に比して虚血性心疾患による死亡が著しく少なく、4~5分の1であると言われている。したがって、生物学的製剤の投与により虚血性心疾患が減少することの恩恵を日本人はあまり受けない可能性も考える必要がある。

一方、作用機序から考えて感染症の増加には民族差はないと考えられるので、生物学的製剤の死亡に及ぼす影響は、日本人においては欧米人と大きく異なる可能性も否定できない。

この点が本研究におけるもっとも重要な視点であり、それを明らかにするためには、できるだけ選択バイアスの少ないコホートの比較をする必要があり、このようなシステムを構築した。

### 日本人と IORRARA の 4 大死因の比較



次年度の研究成果で上記の疑問が氷解するように努力を重ねたいと考える。

### E. 結論

生物学的製剤投与例の生命予後を検討する追跡調査のシステムを構築し、順調に登録を行った。予後調査は3年計画の最終年である次年度に実施するが、死亡率という最も重要なアウトカム指標からみた日本人 RA 患者における至適医療について提言したい。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. The Influence of Sex on Patients with Rheumatoid Arthritis in a

- Large Observational Cohort. *J Rheumatol.* 2009 Mar;36(3):508–11.
2. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M. Postmarketing Surveillance of the Safety and Effectiveness of Etanercept in Japan. *J Rheumatol.* 2009. May;36(5):898–906.
  3. Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, Sekita C, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(5):574–83.
  4. Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasumoto K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, Momohara S. Association study of TRAF1–C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):368–73.
  5. Yamanaka H. A cohort study of clinical care in rheumatoid arthritis: the IORRA study. *JMAJ* 52(1):54–56, 2009.
  6. Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19(2):140–6.
  7. Nanke Y, Iwatani M, Kobashigawa T, Yago T, Yamanaka H, Kotake S. Radiographic repair in three Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with bucillamine. *Mod Rheumatol.* 2009;19(6):681–6.
  8. Saito S, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. The intra-articular efficacy of hyaluronate injections in the treatment of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19(6):643–51.
  9. Furuya T, Yamagiwa K, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009 Nov;28(11):1325–30. Epub 2009 Jul 18. PubMed PMID: 19618097.
  10. Kotake S, Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Udagawa N, Ichikawa N, Kobashigawa T, Saito S, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. T-cell leukemia translocation-associated gene (TCTA) protein is required for human osteoclastogenesis. *Bone.* 2009 Oct;45(4):627–39.
  11. Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Chiba J, Yamanaka H, Kotake S. Geranylgeranylacetone, a non-toxic inducer of heat shock protein, induces cell death in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19(4):379–83. Epub 2009 Jun 13. PubMed PMID: 19526306.
  12. Tanaka E, Inoue E, Mannalithara A, Bennett M, Kamitsuji S, Taniguchi A, Momohara S, Hara M, Singh G, Yamanaka H. Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol.* 2010 Feb;20(1):46–53.

13. Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, Yamanaka H. Human osteoclastogenic T cells and human osteoclastology. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 29;60(11):3158–3163.
14. Higashi T, Nakayama T, Fukuhara S, Yamanaka H, Mimori T, Ryu J, Yonenobu K, Murata N, Matsuno H, Ishikawa H, Ochi T. Opinions of Japanese rheumatology physicians regarding clinical practice guidelines. *Int J Qual Health Care*. 2010 Apr;22(2):78–85.
15. Shidara K, Inoue E, Tanaka E, Hoshi D, Seto Y, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan 5. in press.
16. Okamoto H, Yoshio T, Kaneko H, Yamanaka H. Inhibition of NF- $\kappa$ B signaling by fasudil as a potential therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):82–92.
17. Tanaka E, Inoue E, Mannalithara A, Bennett M, Kamitsuji S, Taniguchi A, Momohara S, Hara M, Singh G, Yamanaka H. Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 2010 eb;20(1):46–53.
18. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):574–9.
19. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y; Study Group for the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Research for Establishment of Therapeutic Guidelines in Early Rheumatoid Arthritis Program. Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):723–9.
20. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, Andersone D, Badsha H, Baecklund E, Belmonte M, Craig-Müller J, da Mota LM, Dimic A, Fathi NA, Ferraccioli G, Fukuda W, Géher P, Gogus F, Hajjaj-Hassouni N, Hamoud H, Haugeberg G, Henrohn D, Horslev-Petersen K, Ionescu R, Karateew D, Kuuse R, Laurindo IM, Lazovskis J, Luukkainen R, Mofti A, Murphy E, Nakajima A, Oyoo O, Pandya SC, Pohl C, Predeteanu D, Rexhepi M, Rexhepi S, Sharma B, Shono E, Sibilia J, Sierakowski S, Skopouli FN, Stropuviene S, Toloza S, Valter I, Woolf A, Yamanaka H; the QUEST-RA study group. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther*. 2010 Mar 12;12(2):R42.
21. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational

cohort, IORRA. Mod Rheumatol. 2010 Mar 10. in press

22. Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato Y, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara S, Taniguchi A, Kamatani N, Yamanaka H. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. Scaod J Rheumatol. in press

である—IORRA コホートの解析より— 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2008.4 月(東京)

3. 瀬戸洋平、田中栄一、井上永介、中島亜矢子、星大介、設楽久美、井上晴子、桃原茂樹、谷口敦夫、原まさ子、山中寿. 高疾患活動性が持続するにもかかわらず生物学的製剤が使われない関節リウマチ症例—IORRA コホートにおける検討 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2008.4 月(東京)

#### 学会発表

1. 中島亜矢子、井上永介、谷口敦夫、桃原茂樹、原まさ子、山中寿. 関節リウマチの生命予後(リウマチ性疾患の長期アウトカム) 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009.4 月(東京)
2. 星大介、五十嵐中、井上永介、田中栄一、瀬戸洋平、中島亜矢子、桃原茂樹、谷口敦夫、原まさ子、山中寿. EQ-5D は RA 患者の身体機能障害を反映した QOL 指標

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし



### Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

## インフリキシマブによる機能的寛解誘導と関連要因の解析に関する研究

研究分担者 竹内 勤 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科 教授

研究協力者 長澤 逸人 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 助教

### 研究要旨

TNF 阻害剤インフリキシマブによって機能的寛解がどの程度達成されるか、また、それと関連する要因は何か、に関しては十分な検討がなされていなかった。そこで、2年間にわたってインフリキシマブが継続投与された93例を対象として、2年後の機能的寛解達成率と、機能的寛解達成者、非達成者と関連する要因を多変量解析した。その結果、インフリキシマブによる臨床的効果、MTX 用量、MMP-3 レベルと並んでインフリキシマブ投与前の関節破壊進行度が関連している事が明らかとなった。

### A.研究目的

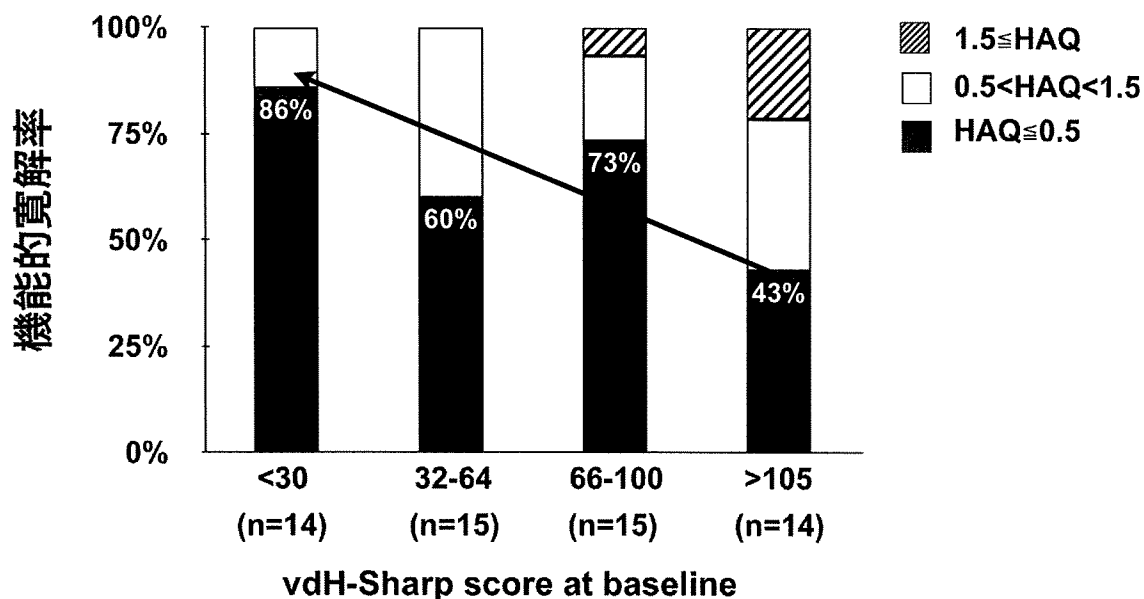
優れた臨床的効果、関節破壊抑制効果を示す TNF 阻害生物学的製剤によって患者 ADL がどの程度改善されるかに関しては、欧米を中心に多くの報告がある。しかし本邦におけるエビデンスは十分でなく、また、臨床的効果、関節破壊抑制効果が ADL 改善にどのように寄与しているかは不明な点が多い。そこで、インフリキシマブの投与を2年間にわたって継続した症例の ADL を HAQ で評価し、投与2年後の機能的寛解 (HAQ0.5 以下)と関連する投与前の臨床パラメーターについて解析を行った。

### B.研究方法

1) 対象:2003年9月から2006年3月までに infliximab を開始された125例のうち102週まで継続投与された93例(年齢 $52.8 \pm 13.3$ 歳)を対象として、各種臨床パラメーターとの関連を解析。なお、中止された32症例の内訳は、14例寛解中止、13例効果不十分中止、4例副作用中止、2例その他中止。  
2) 解析: infliximab 3 mg/kg を0週目,2週目,6週目,以後原則として8週間隔で投与し,血清 MMP-3 値や CRP, DAS, HAQ を測定した。0W と 54W,102W の手・足の X-p は、vdH-Sharp 法により2名で読影した。

### C.研究結果

1) 患者背景:罹病期間は8-370ヵ月(平均7.9年: $94.8 \pm 82.4$ ヶ月)、RF陽性は104例(83%)、ステロイド投与症例は73%で平均PSL換算5.9mg/d(1-15mg/d)、MTX投与量は平均8.6g/w(4-20mg/w)であった。  
2) infliximab 投与102週後のHAQ寛解:HAQ0.5以下を機能的寛解と定義すると41.6%がこの基準を満足していた。  
3) infliximab 投与102wの機能的寛解、非寛解例の臨床的特徴:102wに機能的寛解に至った52例と非寛解73例の臨床パラメーターを比較したところ、罹病期間、ベースラインDAS、ベースラインMMP-3、ベースラインHAQ、ベースラインTSS(総シャプスコア)、ベースラインMTX量、平均DAS、平均HAQが有意となった。この結果は、ベースラインの疾患活動性およびHAQがより低い事と、インフリキシマブによる両者の良いコントロールが重要である事を示唆している。加えて、TSSが低く、罹病期間が短い事が機能的寛解例に多い事は、インフリキシマブ開始時の関節破壊進行度も重要な要因である事が明らかとなった。  
4) 臨床的寛解例における機能的寛解を規定するベースライン要因:臨床的寛解に至った58例を対象にして、インフリキシマブ投与前のTSSが機能的寛解に及ぼす影響を解析するため、ベー



**機能的寛解を達成するためには、IFX投与前の関節破壊が重要！**

スライン TSS を4分位に従って4群にグループ化し、その 102w 機能的寛解率を示したところ、ベースライン TSS が 30 未満の最小群では機能的寛解率 85.7%とたく、一方ベースライン TSS が 105 超の最大群では、42.9%と5割に達しない事が判明した。

#### D. 考察

インフリキシマブ投与 102 週後に、日常生活動作にほとんど不自由を感じない HAQ 寛解に達する症例は 42%に上った。機能的寛解と関連する要因は、投与後の臨床的効果を反映する DAS 平均値と、インフリキシマブ投与前の疾患活動性低値、良好な ADL および、関節破壊進行度を示す 0W-TSS 低値であった。インフリキシマブ投与前の TSS が 30 未満であれば、102w 後の機能的寛解は 80%を超える可能性が示された。HAQ 寛解を目指した治療を考える際に、インフリキシマブ投与のタイミングが重要であり、それに関する重要な情報が得られた。

E.健康危険情報  
特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, and Kishimoto T. Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI): significantly reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheum* 19:12-19, 2009.
2. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi H, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single Center Prospective Study for Efficacy and Safety of Tacrolimus in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology Int* 29:431-6, 2009.
3. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with

- RA: its association with disease activity and joint destruction. *Mod Rheum* 19: 166–172, 2009.
4. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Tanaka Y, Takeuchi T, and Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis & Rheum* 61:305–12, 2009.
  5. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin(IL)-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 68: 1580–84, 2009.
  6. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, and Koike T. Impact of through serum level on Radiographic and Clinical Response to Infliximab plus Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: results from the RISING Study. *Mod Rheumatology* 19:478–87, 2009.
  7. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T Yoshikawa H, and Nishimoto N. A combination of biochemical markers of cartilages and markers of cartilage and bone turnover, radiographic image and body mass index to predict progression of joint destruction in patients with rheumatoid Arthritis treated with Disease modifying Anti-Rheumatic Drugs. *Mod Rheum*19: 273–282, 2009.
  8. Tanino M, Matoba R, Nakamura S, Kameda H, Amano K, Okayama T, Nagasawa H, Suzuki K, Matsubara K, and Takeuchi T. Prediction of efficacy of anti-TNF biologic agent, infliximab, for rheumatoid arthritis patients using a comprehensive transcriptome analysis of white blood cells. *Biochem Biophys Research Comm* 387: 261–265, 2009.
  9. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, and Suzukawa M. Post-marketing surveillance of the safety and efficacy of etanercept in Japan. *J Rheum* 36:898–906, 2009.
  10. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Normalization of physical function by infliximab in RA patients: Factors associated with normal physical function. *Clin Exp Rheum* in press.
  11. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Differences between the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the modified HAQ (mHAQ) score before and after infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum*, in press.
  12. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. In press
  13. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T, Japan Biological Agent Integrated Consortium (J-BASIC). The comparison of efficacy and safety between continuation and discontinuation of methotrexate (MTX) at the commencement of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: 24-week results from the JESMR study. *Rheumatology*. in press.
  14. 竹内 勤: RECONFIRM-2J 研究 と RRR 研究